

*Рекомендована д.ф.н., професором П.О. Безуглім*

УДК 615.45:616.31

## **ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТУ “НАФТАТРИН” У ВИГЛЯДІ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ДИСКІВ**

**Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, О.І.Гризодуб, І.М.Грубник**

Національний фармацевтичний університет  
Державний науково-експертний фармакопейний центр

**У роботі представлені результати хімічного дослідження препарату “Нафтатрин”. Розроблено методики якісного та кількісного аналізу та наведено їх обґрунтування для стоматологічних лікувальних дисків.**

Враховуючи те, що багато захворювань твердих тканин, а також ортопедичне лікування зубів супроводжуються боловими відчуттями та гіперестезією, створено препарат “Нафтатрин” у вигляді стоматологічних лікувальних дисків (СЛД) для профілактики та лікування захворювань твердих тканин зубів, а також для їх знеболювання при підготовці під незнімні протези [2, 4, 9, 10]. Враховуючи щільну структуру емалі зубів та труднощі введення лікарських речовин, запропоновано препарат, який створює щільний контакт лікарських речовин із тканинами зуба, при цьому вони активно нагнітаються у міжемалеві простири і дентинні канальці, де є чинять свою знеболювальну, лікувальну та профілактичну дію [6, 7].

Перевагою стоматологічних лікувальних дисків як систем доставки лікарських засобів у тверді тканини зуба є можливість введення різних за фізико-хімічними і фармакологічними властивостями лікарських речовин, що застосовуються в стоматологічній практиці.

Існуючі клінічні та експериментальні дані про високу антикаріесну, захисну, знеболювальну і антимікробну дію фторидів на тверді тканини зуба визначили необхідність включення натрію фториду до складу розробленого стоматологічного препарату в якості діючого компоненту [4, 5, 8, 11].

Для зняття бальового синдрому як місцевий анестетик обрано тримекайн, який разом з високою анестезуючою дією має низьку токсичність і цим вигідно відрізняється від інших анестетиків [1, 4, 5].

У якості носія лікарських речовин нами обрано сплав парафіну з поліетиленом високого тиску і добавкою моногліцериду дистильованого, який має добре формоутворюючі властивості та інертний до слизової порожнини рота [2, 5, 6]. Основа має адгезивні властивості, вона легко під-

плавляється і стирається при зіткненні із зубом, утворюючи форму його поверхні, що забезпечує щільний площинний контакт і можливість імпresaції лікарської речовини у тверді тканини зуба.

Мета роботи — обґрунтування та відпрацювання методик ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів стоматологічних лікувальних дисків “Нафтатрин”.

### **Експериментальна частина**

Для визначення основних показників якості розробленого препарату були використані хімічні та фізико-хімічні методи аналізу [3]. Ідентифікація діючих речовин, що входять до складу препарату “Нафтатрин” (натрію фторид і тримекайн), та кількісний контроль розробленої лікарської форми проведено за об’єктивними методиками аналізу, які розроблені проф. О.І.Гризодубом.

Препарат важко порошкується внаслідок не-кристалічної структури. Тому нами запропоновано попереднє подрібнення препарату до розміру біля 5 мм з наступним витримуванням у морозильній камері при температурі від -6°C до -12°C протягом 30 хв. Після цього препарат стає достатньо крихким і, ще охолоджений, легко порошкується у порцеляновій ступці. Розтертий у порошок препарат швидко поглинає вологу, що вимагає його зберігання в ексикаторі.

Для приготування випробовуваного розчину 0,10 г порошку препарату поміщають у пробірку місткістю 20 мл, додають 10 мл води, нагрівають на киплячій водяній бані при перемішуванні протягом 5-10 хв, охолоджують і дають відстоїтися протягом 5 хв. Для випробувань використовують надсадну рідину.

Для встановлення ідентифікації натрію фториду проводять фармакопейну реакцію на натрій та реакцію на фторид-іон [3].

Для встановлення ідентифікації тримекайну використана реакція утворення іонного асоціату з тропеоліном 00, що переходить у хлороформ і забарвлює його в жовтий колір.

Кількісний аналіз натрію фториду та тримекайну проводили методом неводного титрування.

## Результати та їх обговорення

Нами обґрунтовано та відпрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів препарату “Нафтатрин”.

### Ідентифікація натрію фториду

1. До 1 мл 0,1 М розчину амонію роданіду додають 1 краплю розчину заліза окисного хлориду; з'являється кроваво-червоне забарвлення, яке зникає через додавання 3 мл випробуваного розчину (фторидів).

2. Препарат має характерну реакцію на натрій [3].

### Ідентифікація тримекайну

До 2 мл випробуваного розчину додають 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, 2 мл розчину тропеоліну 00 та 0,2 мл хлороформу, збовзують і дають відстоятися до розділення шарів; нижній (хлороформний) шар має забарвлення жовтого кольору (тримекайн).

Кількісне визначення натрію фториду в препараті представляє значні труднощі через велику кількість наповнювачів і незручні для одержання витяжки складові препарату. Визначення натрію фториду в препараті “Нафтатрин” засновано на осаді фторид-іонів свинцю ацетатом у вигляді PbFCl і комплексонометричним титруванням надлишку іонів свинцю. Наведеному методу заважають фосфати, сульфати, сульфіди, незначні кількості заліза та алюмінію, деякі органічні сполуки, здатні утворювати комплекси з іоном свинцю. Метод характеризується значною похибкою.

Зазначені недоліки характерні і для інших гравіметричних методів визначення фторидів [3]. Для використання таких методів фториди повинні бути у вигляді водного розчину. Оскільки препарат “Нафтатрин” погано змочується водою (через присутність парафіну і поліетилену), то це викликає значні труднощі при проведенні водної екстракції фторидів. Крім того, у даному випадку методам осаду заважають присутні у парафіні і моногліцериді дистильованому вільні жирні кислоти.

Все це значно затрудняє застосування до препарату “Нафтатрин” гравіметричних і титриметричних методів аналізу натрію фториду по фторид-іону. Відзначимо також, що цей метод вимагає великої кількості реагентів, складний і триваєй за часом.

Кислота фтористоводнева, на відміну від інших галогеноводневих кислот, є слабкою ( $K_a = 7,2 \cdot 10^{-4}$  у воді), солі лужних металів якої можуть бути прямо відтитровані кислотою хлорною як досить міцні луги у середовищі оцтової кислоти безводної (індикатор кристалічний фіолетовий).

Лужні солі інших галогеноводневих кислот за даних умов не титруються. Не заважають і компоненти препарату, включаючи і тримекайн. З огляду на слабку розчинність натрію фториду в оцтовій кислоті льодяній для полегшення його переходу в розчин використовується нагрівання, а також до-

дається точний об'єм (2 мл) 0,1 М розчину кислоти хлорної, що потім враховується при титруванні.

Запропонований метод характеризується простою, швидкістю, точністю, достатнім відтворюванням і вимагає мінімальної кількості реагентів.

### Кількісне визначення натрію фториду

Порцію 0,05 г порошку препарату (точна наважка) поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл оцтової кислоти льодяні, 2,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної і нагрівають на киплячій водяній бані при перемішуванні протягом 5 хв; не охолоджуючи, додають 0,005 мл розчину кристалічного фіолетового в оцтовій кислоті льодяній і титрують 0,1 М розчином хлорної кислоти до блакитного забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

При розрахунках враховують доданий точний об'єм (2 мл) хлорної кислоти.

1 мл 0,1 М розчину хлорної кислоти відповідає 0,0042 г NaF (натрію фториду), якого в препараті повинно бути в межах від 0,1045 до 0,1155 г у перерахунку на середню масу одного диска.

Для кількісного визначення тримекайну також застосовується метод неводного титрування.

Натрію фторид не розчинний у хлороформі, у той час як тримекайн легко розчинний. Це дозволяє відокремити тримекайн від натрію фториду, відігнати хлороформ, звільнити тримекайн-луг додаванням ртуті ацетату і відтитрувати його у середовищі оцтової кислоти льодяні. Даний метод відрізняється простою і достатньою точністю, йому не заважають компоненти препарату.

Слід зазначити, що паралельно із тримекайном екстрагуються в значних кількостях і допоміжні речовини, які, не заважаючи титруванню тримекайну, ускладнюють застосування екстракційно-фотометричних методів його аналізу (не кажучи вже про пряму спектрофотометрію).

Оскільки тримекайн закладається у вигляді напівгідрату, для розрахунку титру тримекайну (0,0294 г) використовувалася молекулярна маса напівгідрату (293,8 у.о.), а не безводного тримекайну (284,8 у.о.).

### Кількісне визначення тримекайну

Порцію 2,5 г (точна наважка) порошку препарата поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл хлороформу, доводять суміш на водяній бані до кипіння і кип'ятять протягом 1 хв. Потім перемішують протягом 1 хв, охолоджують і через 2 хв фільтрують крізь паперовий складчастий фільтр (із червоною позначкою) у колбу місткістю 100 мл. Осад на фільтрі промивають 20 мл хлороформу, хлороформні зливи поміщають у ту саму колбу. Осад відкидають. Хлороформ відганяють при нагріванні на водяній бані при температурі  $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$  під вакуумом. До залишку додають 50 мл

оцтової кислоти льодяної, нагрівають на водяній бані до однорідності маси, додають 1 мл розчину ртуті ацетату та 0,005 мл розчину кристалічного фіолетового в оцтовій кислоті льодяній і титрують 0,1 М розчином хлорної кислоти до блакитного забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Розчин хлорної кислоти в об'ємі 1 мл відповідає 0,0294 г  $C_{15}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$  (тримекайну), якого в препараті повинно бути в межах

від 0,0101 до 0,0124 г у перерахунку на середню масу одного диска.

#### ВИСНОВКИ

1. Обґрутовано та відпрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів препарату. За результатами досліджень розроблено проект аналітичної нормативної документації.

2. Межі вмісту натрію фториду у препараті встановлено  $\pm 5\%$ , а для тримекайну —  $\pm 10\%$ .

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бизяев А.Ф., Иванов С.Ю., Лепилин А.В. Обезболивание в условиях стоматологической клиники. — М.: ГОУ ВУМНЦ МЗ РФ, 2002. — 144 с.
2. Деклараційний патент на винахід №52115 A, Україна, МПК (2002) A 61 K 6/02, 9/54. Фармацевтична композиція "Нафтатрин" у формі стоматологічних лікувальних дисків / Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, В.І.Гризодуб. — Заявл.: 25.02.2002. Опубл.: 16.12.2002. — Бюл. №12.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. — М.: Медицина, 2006. — 416 с.
5. Максимовская Л.Н., Рошина П.И. Лекарственные средства в стоматологии: Справ. — М.: Медицина, 2001. — 240 с.
6. Маслій Ю.С., Єгоров І.А., Гризодуб В.І. // Вісник фармації. — 2007. — №4 (52). — С. 42-45.
7. Ash Major M., Stanley Nelson J. Dental Anatomy, physiology and occlusion. — Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2003. — 54 p.
8. Fluorides and oral health: Report of a WHO Expert Committee / World Health Organization. — Geneva: WHO, 1994. — №846. — 12 p.
9. Gillam D.G., Newman H.N. // J. Clin. Periodontol. — 1998. — Vol. 20, №5. — P. 383-394.
10. Harris M., Edgar M. Clinical Oral Sci. — Philadelphia: Wright, 1998. — 223 p.
11. Murray J.J. Fluorides in caries prevention. — 3-rd ed. — Oxford: Butterworth Heinemann, 1991. — 156 p.

УДК 615.45:616.31

ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА "НАФТАТРИН"  
В ВИДЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ДИСКОВ  
Ю.С.Маслий, И.А.Егоров, А.И.Гризодуб, И.М.Грубник  
В работе представлены результаты химического исследования препарата "Нафтатрин". Разработаны методики качественного и количественного анализа и приведено их обоснование для стоматологических лечебных дисков.

UDC 615.45:616.31

THE CHEMICAL ANALYSIS OF "NAPHTATRIN" MEDICINE IN THE FORM OF DENTAL MEDICINAL DISKS  
Yu.S.Masliy, I.A.Yegorov, O.I.Grizodub, I.M.Grubnik  
The results of chemical research of "Naphtatrin" medicine are presented in the article. New methods of qualitative and quantitative analysis have been developed and their substantiation for dental medicinal disks is given.